

К.І.Шаповал

Дніпропетровська
державна медична
академія

Ключові слова:
випускний тракт,
врожені вади розвитку
серця, нервовий
гребінь.

Надійшла: 12.04.2008
Прийнята: 27.05.2008

УДК 611.12:611.013

НОРМАЛЬНИЙ І АНОМАЛЬНИЙ РОЗВИТОК ВИПУСКНОГО ТРАКТУ ЕМБРІОНАЛЬНОГО СЕРЦЯ: УЧАСТЬ КЛІТИН НЕРВОВОГО ГРЕБЕНЯ

Аналітичний огляд та фрагменти дослідження проведені у рамках науково-дослідної роботи „Аналіз нормального й аномального гістогенезу тканинних компонентів серцево-судинної системи людини та експериментальних тварин” (номер державної реєстрації 0105U007837).

Резюме. В роботі проаналізовано основні етапи розвитку перехідної структури, що формується в процесі кардіогенезу, - випускного тракту (ВТ). Ця структура – попередник аорти та легеневого стовбура – впливає на чисельні події в розвитку ембріонального серця: закриття вторинного міжшлуночкового отвору, формування клапанного апарату, аортального присінку та легеневої лійки. Порушення цих процесів призводять до формування вроджених вад серця. Основними етапами нормального розвитку ВТ є перебудова аортопульмонального септаційного комплексу, ротація, формування конустовбурового переходу, утворення аортального присінку, легеневої лійки, закриття міжшлуночкового отвору. Якщо закриття міжшлуночкової перегородки відбувається на більш пізніших стадіях розвитку, то це призводить до неправильного встановлення аорти та об'єднання крупних судин зі шлуночками. Дискусійними продовжують залишатися питання, які стосуються термінології, просторового уявлення та гіпотетичних моделей ВТ, джерел походження. Майбутні дослідження будуть пов'язані з участю клітин нервового гребеня у перебудові та трансформації ВТ, а саме впливом на процеси клітинної загибелі та проліферації.

Морфологія.- 2008.- Т.ІІ, №3.- С.5-16.

© К.І.Шаповал, 2008

Shapoval K.I. Normal and anomaly development of embryonic heart outflow tract and outflow tract defects. Participation of neural crest cells.

Summary. This work analyzes the basic stages of development of the important transient structure in the cardiogenesis - outflow tract (OT). It is the predecessor of aorta and pulmonary trunk, which determines and controls many events of embryonic hearts development: the closure of secondary interventricular foramen, valves formation, aortic vestibule and pulmonary infundibulum development. The basic stages of normal OT development are reorganization of the aortopulmonary septation complex, rotation, formation of conotrunk transition, aortic vestibule and pulmonary infundibulum formation, the closure of interventricular foramen. The abnormalities of these processes cause the birth heart defects. The late closure interventricular septum results in abnormal establishment of aorta and alignment of ventricles with large vessels. The disputable questions concerning terminology, spatial representation and hypothetical models of OT, sources of an origin continue to remain. The future researches will be connected to neural crest cells contribution to OT transformation, namely their influence on processes of cell apoptosis and proliferation.

Key words: outflow tract, heart defects, neural crest.

Знання, що стосуються кардіогенезу, - ключ до розуміння морфології як нормального серця, так і серця з різноманітними вадами розвитку (Leatherbury L. et al., 1991; Waldo K. et al., 1996). Збережений артеріальний стовбур, транспозиція великих судин, клапанні стенози, аортальна клапанна атрезія - все це складає не менше 1% у структурі патології новонароджених (Кириякулов Г.С. и др., 2000; Горелова Н.І., Сілкін Ю.В., 2004). Що ж це? Наслідки генетичних аномалій

чи вплив середовища? Так чи інакше, але механізми формування даних вад зумовлені порушенням процесів кардіогенезу (Абдул-Оглы Л.В. и др., 2006; Козлов В.А., 2007).

Аномалії, що включають випускний тракт та півмісяцеві клапани складають значну частину вроджених серцевих вад, з розповсюдженістю близько 4 на 1000 народжень (Wenink A.C.G., 1987; Козлов В.О. та ін., 2004). Проте клітинні та молекулярні процеси, що визначають розвиток

цієї структури, до кінця не зрозумілі (Watanabe M. et al., 1992). Основні проблеми полягають у термінології, складності просторового уявлення даного утворення, яка не завжди дозволяє визначити межі, кількість та морфологічні ознаки описаних компонентів, остаточну їх роль на різноманітних етапах розвитку випускного відділу. Механізми, які залучені у формування та септацію нормального випускного тракту та артеріальних стовбурів, також залишаються суперечливими (Anderson R. et al 1997). Отже, все це формує певну складність у розумінні та уявленні, яка в свою чергу поглиблюється з декількох причин. По-перше, тканини випускного відділу ембріонального серця походять з багатьох позасерцевих джерел, що відповідно зумовлює його подальшу трансформацію. По-друге, дану область по різному трактують та називають через швидкі морфологічні перебудови, просторове перепозиціонування відносно інших структур, трансформацію одних морфологічних елементів в інші під час короткотривалого періоду розвитку. Нарешті, існують значні розбіжності в походженні складових випускного тракту, зокрема, через існування різноманітних гіпотетичних моделей (Waldo K. et al., 1998).

Випускний тракт, відомий як “конктрункс”, вперше був згаданий L.Keith (1909) в якості терміна “конус”, відомого також як “лійка”. Конотрункс складається з двох міокардіальних субсегментів, конуса та стовбура, точна межа яких не визначається у ссавців. Так само в процесі розвитку конусних і стовбурових подушок та навіть під час їхнього наближення чітка лінія межі відсутня (Van Mierop L.H.S. et al., 1969; Van Mierop L.H.S. et al., 1984). Не дивлячись на це, майже непримітна анатомічна межа між конусом та стовбуром все одно на певному етапі зникає за рахунок «міокардіального регресивного поглинання» новими утвореннями, підаортальною та підлегеневою лійками (Goor D.A. et al., 1972; Rexieder T. et al, 1978).

Отже, ембріональний випускний тракт – проста трубкоподібна структура, яка поєднує примітивний шлуночок з аортальним мішком та зябровими артеріями. На початкових стадіях розвитку ця циліндрична міокардіальна структура, що вистелена тонким ендокардом та займає суттєву частину серця (de la Cruz M.V. et al., 1972), морфологічно подібна іншим його відділам, хоча й експресує унікальні молекули (Moorman A.F.N. et al., 1992; Melnik N. et al., 1995). В процесі розвитку в серці відбуваються характерні зміни: передсердя стають великими, тонкостінними, шлуночки, в свою чергу, стають трабекульованими, тобто випускний тракт стає відносно маленькою ділянкою, що включає в себе чашоподібний присінок з гладкими стінками між легеневою стовбуром та правим шлуночком (тобто легеневою лійкою) (Машталір М.А.,

2005). Вважають, що тканина ембріонального випускного тракту трансформується в невелику, але критичну зону в зрілому серці (de la Cruz M.V. et al., 1977). Під час розвитку він підлягає певним змінам для того, щоб стати частиною серця, яка поєднує правий та лівий шлуночки з аортою та легеневою стовбуром (Watanabe M. et al., 1996). Це зона поєднання артеріального стовбура з відповідними шлуночками, з нею саме і пов'язані вади серця (Gittenberger-de-Groot A.C. et al., 1995; Rexieder T. et al., 1995).

Якщо ж відбудеться розвиток лівого шлуночка без випускного тракту, а він схильний до недостатності розвитку, тоді, як було вище сказано, виникають певні вади, що відносяться до групи унівентрикулярних сердець (Anderson e.a., 1976). Ці серця мають аномалії випускного тракту, тому що не відбувається нормального випрямлення, перебудови та септації цих відділів.

В унівентрикулярних серцях та серцях з єдиним шлуночком артеріальний стовбур зазвичай розділяється перегородкою та над шлуночками відбувається випрямлення (встановлення правильного положення) хоча б однієї з крупних судин (Vassall-Adams P. R. et al., 1982). При атрезії трикуспідального клапану також відбувається зупинка розвитку, але дещо пізніше, ніж під час розвитку одношлуночкового серця (Козлов В.О. та співавт., 2003; Козловська Г.О., 2007). 70% сердець з тристулковою атрезією мають нормальне положення крупних артерій, 30% - декстрапозицію аорти (Соколов В.В., 2006). Тобто нормально розвинений легеневий стовбур замість аорти розташовується над лівим шлуночком. Таким чином, спектр порушень при унівентрикулярному серці, можна уявити як збереження (персистенцію) камер та судин та їхніх взаємовідносин, але тих, що існували на попередніх нормальних стадіях розвитку (Leatherbury L. et al., 1991, Waldo K. et al., 1996). Тобто, дана вада змушує область випускного тракту залишитися, ніби завмерши під час нормального розвитку, на певному етапі (Мутаф'ян О.А., 2002).

Отже, етапами нормального розвитку є септація та перебудова випускного тракту, які включають в себе формування аорто-пульмонального септаційного комплексу, ротацію, формування конусностовбурового переходу, септацію стовбура та конуса, що завершується утворенням аортального присінку, легеневої лійки та закриття міжшлуночкового отвору під час відповідного зменшення своєї довжини. Одночасна перебудова атріовентрикулярного отвору та закриття міжшлуночкової перегородки до більш пізніших стадій розвитку приводять до встановлення аорти між мітральним та трикуспідальним клапанами та об'єднанню крупних судин зі шлуночками (Le Lie`vre C. S. et al., 1975).

Складність вивчення даної структури, рівно

стільки ж, скільки і інтерес до неї, породжує велика кількість джерел її походження. Так, наприклад, відомо, що міокард та частина ендотелію походять з кардіогенної мезенхіми (DeRuiter M.C. et al., 1995), інша частина ендотелію мігрує з ділянок позасерцевої латеральної мезодерми та головної мезенхіми (Linask & Lash, 1993). Мезенхіма випускного тракту походить з ендокардіальних клітин та популяції клітин нервового гребеня, вплив та розвиток яких до сих пір викликає інтерес дослідників у галузі морфологічної та молекулярно - біологічної кардіоембріології (Markwald R. et al., 1996).

На сучасному етапі встановлено, що видалення нервового гребеня до початку міграції викликає вади розвитку конотрункусу (або випускного тракту), зокрема персистування артеріального стовбуру (Kirby M.L. et al., 1983; Kirby M.L. et al., 1985; Bockman D.E. et al., 1987; Phillips M.T. et al., 1987). На початкових етапах розвитку наявність артеріального стовбуру не є патологією. Якщо ж розвиток затримується на цій стадії та при цьому зберігається артеріальний стовбур, то виникає велика кількість вад. При повному видаленні нервового гребеня аортопульмональна та конотрункальна перетинка не формуються та в даному випадку відмічається дуже висока частота випадків з персистуючим артеріальним стовбуром.

При частковому видаленні нервового гребеня відбувається формування аортопульмональної перетинки в деяких серцях, але не спостерігається правильного встановлення необхідного положення аорти та легеневого стовбура, в результаті розвиваються дефекти випускного тракту з загальними рисами декстрапозиції аорти, а також розвитком подвійного випускного тракту правого шлуночку чи єдиного об'єднаного шлуночку. У серцях з персистуючим артеріальним стовбуром порушується лівобічний перехрест судин випускного тракту. Після повного видалення нервового гребеня усі судини стовбуру розташовані переважно над правим шлуночком, а при неповному – у 60% випадків (Tomita H. et al., 1991). Ці конотрункальні дефекти пояснюються як результат затримки розвитку на тій нормальній фазі, коли конотрункус починається від правого шлуночку. Під час процесу випрямлення (встановлення вірного положення) конотрункуса з відносним переміщенням уліво аорта розташована у d-мальпозиції, а при затримці випрямлення виникає низка порушень даного процесу, як це відбувається в серці після видалення клітин нервового гребеня. Припускають, що нормальна міграція клітин нервового гребеня необхідна для вірного випрямлення та перебудови випускного відділу під час розвитку серця. Конкретний механізм порушень, які виникають під час міграції, ще не з'ясований.

Згідно з даними сучасної літератури, кліти-

ни нервового гребеня під час пересування можна помітити декількома способами, такими як зв'язане з лектинами колоїдне золото, вітальне забарвлення, хімери, аденовірусне та ретровірусне мічення (Poelmann R.E. et al., 1997). Клітини нервового гребеня, що рухаються від каудального відділу ромбоподібного мозку, та так званого серцевого нервового гребеня, диференціюються на багато інших типів клітин, включаючи гладкі м'язові клітини та клітини, залучені у процеси утворення аортолегеневої перегородки (Bader D.M. et al., 1995; Markwald R. et al., 1996). Також доведено, що апоптоз – це загальний механізм, який визначає подальшу долю клітин нервового гребеня, що мігрують у серце. Обговорюється також функція цих клітин в утворенні провідної системи та міокардіалізації серцевої перегородки.

Підгрупа експериментальних ембріонів з видаленим нервовим гребенем має незавершене петлеутворення серцевої трубки (Машталір М.А. и соавт., 2005). Мабуть, до цього призводить дисфункція міокарду та компенсаторна дилатація. Можна побачити, як неповна петля серця перешкоджає нормальному випрямленню випускного тракту. Ці вади представляються як затримка розвитку внаслідок неможливості утворення петлі, достатньої для нормального випрямлення. Можна уявити, як серце після видалення нервового гребеня зберігає морфологію більш ранніх стадій.

Подальші експериментальні роботи свідчать про те, що у ембріонів з видаленим нервовим гребенем неповна петля утримує випрямлення випускного тракту. Кінозйомка серця *in vivo* від стадії петлеутворення у нормі та при розвиткові вад, при реінкубації до зрілого віку дозволила порівняти морфогенез у нормі та при вадах цього типу (Miyagawa-Tomita S. et al., 1991). У серцях з персистуючим стовбуром, які також мають незавершену петлю, стовбур у 82% випадків виникає з правого шлуночку, в 18% - з двох шлуночків. В серці з персистуючим артеріальним стовбуром та нормальною петлею стовбур відходить від правого шлуночку у 16% випадків, від двох шлуночків - у 80%. Нейральний гребень також необхідний для нормальної функції міокарду. Зокрема, вростанням щільної мезенхіми, що походить з нервового гребеня, ініціюється септація (Waldo K. et al., 1998).

Серцевий нервовий гребінь поставляє специфічні популяції клітин у серце ембріона через 2 вхідних отвори. Перші вхідні ворота складаються з фарінгеальних арок в артеріальному полюсі та мають у складі середнього шару артеріальних стінок гладком'язові клітини, нейрони периферичної нервової системи та серцеві ганглії, мезенхімні клітини, які мігрують до випускного тракту (Машталір М.А. та співавт., 2008).

Другі вхідні ворота до серця – це венозний

полнос, особливо дорсальний мезокард. Дорсальний мезокард - складна структура, яка має відношення до венозного синусу, що приймає пучок легеневої вен з артерією. Під час розвитку мезокард також залучений в частину з'єднання серцевої перегородки з атріовентрикулярними подушками, як частина артеріовентрикулярного розподільного процесу з участю *spina vestibule* (Asami I. et al., 1995).

У курячих та щурячих зародків клітини серцевого нервового гребеня мігрують з краніальних нервових складок між ушною плакодою та третім сомітом у третю зяброву дугу, де частково залишаються, а друга частина продовжується у випускний тракт та бере участь у септації. Тому зарощення зябрових артерій та/чи відсутність та/чи ектопія сонної артерії можуть супроводжувати вади аортального стовбура (Bartelings M.M., 1990; Козлов В.О. та співавт., 2006). Хоча відомо, що клітини нервового гребеня мігрують на всі рівні випускного тракту, деякі дослідження показують їх наявність тільки в аортопульмональній перегородці, причому у місці перетину аортального мішку та дистального конотрункусу, а також в місцях формування напівмісяцевих клапанів. Внутрішньосерцеве розповсюдження клітин нервового гребеня у випускному тракті залишається незрозумілим. Однак точно можна помітити, що клітини нервового гребеня тягнуться до специфічних зон у серці. Ці зони, в свою чергу, співпадають з усіма підрозділами провідної системи, окрім периферійних волокон Пуркін'є (Chuck E.T. et al., 1997). Доречі, допускається, що клітини нервового гребеня у серці відіграють провідну роль в заключному диференціюванні у спеціалізовану провідну систему. (Gourdie R.G. et al., 1995). Апоптотичні клітини нервового гребеня беруть участь у міокардіалізації випускного тракту та атріовентрикулярних подушок можливо через активацію факторів росту (Vrancken Peeters, M.P.F.M. et al., 1997).

Так чи інакше, але клітини нервового гребеня потрапляють в аортальний мішок. З аортального мішка щільна мезенхіма розповсюджується в конотрункус та приймає форму «U» чи «Y». Аортопульмональна перегородка спочатку розділяє аортальний мішок на аорту та легеневий стовбур (Kirby M.L. et al., 1983). Її продовження в дистальну частину стовбура призводить до формування його перегородки, яка розділяє на півмісяцеві клапани.

Хоча вважається, що конденсована мезенхіма аортопульмональної перегородки – початковий компонент септації дистального відділу випускного тракту, невідомо, як розділяється проксимальний конотрункус. Гіпотези, що стосуються механізмів септації, суперечні та, взагалі, схиляються до тієї чи іншої з двох моделей. Перша припускає розділення випускного люмену завдяки злиттю ендокардіальних складок (Kramer T.C.

et al., 1942; Van Mierop L.H.S., 1979). Друга припускає ротацію і ретракцію септаційного комплексу випускного тракту (Thompson R.P. et al., 1983; Thompson R.P. et al., 1984), який включає міокардіальну манжетку, аортопульмональну перегородку та судинні канали, що розповсюджуються до шлуночків (Thompson R.P. et al., 1985).

D.M.Noden та співавтори (1995) досліджували даний аспект шляхом ретровірусного мічення, але воно не підтвердило, що клітини нервового гребеня мігрують нижче рівня півмісяцевих клапанів та направляються у проксимальний відділ випускного тракту. У людських ембріонів щільна мезенхіма знаходиться проксимально від півмісяцевих клапанів, але її походження невідомо (Gittenberger-de Groot A.C. et al., 1995). Дослідження K.Waldo та співавторів (1994) вказували, що клітини нервового гребеня, ініціюючи септацію, перетинають рівень півмісяцевих клапанів та мігрують під ендокардом у проксимальний конус та основу серця. Розділення проксимального і дистального відділів випускних трактів вивчені двома різними методами, кожний з яких включає участь серцевого нервового гребеня. В основі серця клітини нервового гребеня знайдені на місці закриття міжшлуночкової перегородки, де спостерігається з'єднання. Важливо, що клітини нервового гребеня розподіляються у місцях перебудови, пов'язаних саме з септацією випускного тракту, таких як м'язова стінка, що оточує люмінальну поверхню легеневої лійки в місці її з'єднання з правим шлуночком, в конотрункальних складках та перегородці, де спостерігається міокардіолізація, в атріовентрикулярних подушках під час формування аортального присінку та впродовж висхідного відділу аорти та легеневого стовбура (Couly G. et al., 1996). Наприкінці септації кожен гребінь перегородки конотрункусу складається з однієї конусної та однієї стовбурової подушок. Аортальний мішок втрачає кардіогель у складці; міокард та компоненти його стінки складаються з ендокарду, оточеного пухкою мезенхімою. Перехід аортального мішку у стовбур відмічається нерівним тимчасовим краєм міокардіальної манжетки – шлуночково-артеріальним з'єднанням (Машталір М.А., 2006).

Отже, процеси перебудови випускного тракту включають певні стадії, які в свою чергу обумовлені утворенням певних морфологічних проміжних структур.

Перебудова аорто-пульмонального септаційного комплексу

На 25-й стадії за Гамбургером-Гамільтоном конденсована мезенхіма аортопульмональної перегородки розповсюджується в аортальний мішок від місця основи 4 та 6 зябрових артерій, розділяючи його на легеневий та аортальний ен-

дотеліальні канали. Аортопульмональна перегородка формує мостову частину інвертованого «U», який складається з цілком щільної мезенхіми. Ручки чи гілочки цього «U», які називаються зубцями, розповсюджуються у стовбурові подушки. Розсіянні клітини нервового гребеня розповсюджуються від верхівки зубців у пухку мезенхіму проксимальної подушки стовбуру біля міокардіальної манжетки. Через те, що аортопульмональна перетинка та ствольні клітини морфологічно єдині (тобто походять з нервового гребеня), вони мають назву «аортопульмональний септаційний комплекс» (Kirby M.L. et al., 1983).

Розділення люмінальної поверхні випускного тракту починається дистально в аортальному мішку та розповсюджується у напрямку до серця. Розділення аортального мішку аортопульмональною перегородкою призводить до формування аортального та легеневого каналів (Waldo K. et al., 1996). Конденсована мезенхіма аортопульмональної перегородки продовжується з ектомезенхіми, яка походить з нервового гребеня та оточує зяброві артерії дистально, та зубці стовбурової перетинки - проксимально. Дорсальний зубець аортопульмональної перегородки септаційного комплексу рясно заселений клітинами нервового гребеня, які походять з правої нервової складки, тоді як клітини вентрального зубця походять з лівої складки (Arguello C. et al., 1978; Ya J. et al., 1998). Розділення дистальних двох третин стовбуру здійснюється вбудовуванням зубців в аортопульмональну перегородку в процесі його подовження (Waldo K. et al., 1998). «Пояс», сформований подальшим розвитком стовбурової перегородки та дистального краю міокардіальної манжетки (Thompson et al., 1984), розділяє стовбуровий люмен та його подушки для формування аортальних та легеневих клапанів. Компонент щільної мезенхіми з нервового гребеня в септаційному комплексі випускного тракту не продовжується у нижню 1/3 стовбуру та конусу. Замість цього, клітини нервового гребеня мігрують під ендокард у проксимальному стовбурі та конусних складках та утворюють декілька шарів клітин під ендокардом на повідному краї складок. Їхня присутність визначає місце злиття складок конусу та стовбуру (Kirby M.L., 1993). Міокард проростає у конусні складки, коли вони стають навпроти одна одної, відбувається так званий етап міокардіалізації. Розсіянні клітини нервового гребеня у випускній перегородці продовжуються у дистальному напрямку в проксимальну частину конденсованої мезенхіми конуса (Waldo K. et al., 1998). Ці дані підтверджують думку O.C. Jaffee (1967), який визначив, що процес септації у проксимальному відділі випускного тракту відмінний від такого в дистальному.

Ротація

На 26-й стадії за Гамбургером-Гамільтоном висхідний відділ аорти та легеневий стовбур подовжуються. Їхні люменальні поверхні повертаються відносно одна одної на 20 градусів за годинниковою стрілкою. Цей процес визиває переорієнтацію первинного шлуночкового отвору, в цьому випадку його ліва передня щілина займає місце над лівим шлуночком та стає частиною випускного тракту лівого шлуночку (Bartelings M.M. et al., 1989; Lamers W.H. et al., 1992). В процесі експерименту K. Waldo із співавторами (1998), виявили утворення стовбурових валиків справа в дорсальній стінці випускного тракту, а також зліва у вентральній частині трубки випускного тракту в процесі ротації. Таким чином, розростаючись у напрямку аортального мішку, валики завертаються один навколо одного, тим самим намічаючи спіральний хід майбутньої перегородки.

Формування конотрункального переходу. Початок септації стовбуру

На 26 стадії за Гамбургером-Гамільтоном перехрест локалізується біля середини стовбуру, між розділеним аортальним мішком та основою шлуночку. На наступних стадіях конотрункальний перехід переміщується ближче до серця, доки він не затримується основою шлуночків. Аортопульмональна перегородка подовжується у напрямку до серця та вступає у дистальний стовбур. Цей стовбур, у свою чергу, має одну дорсальну та дві вентральні подушки (Shaner R.F., 1962; Laane H.M., 1978b). Вентральні подушки знаходяться на цей момент у стані злиття. Дорсальний зубець септаційного комплексу випускного тракту майже заповнює дорсальні стовбурові подушки. Зубець вступає у вентральну стовбурову подушку, утворюючи V-подібну щілину, розділяючи таким чином дві частини вентальної подушки, які не піддаються злиттю.

На стадіях 28, 29 за Гамбургером-Гамільтоном дистальні сторони міокардіальної манжетки стискаються всередину у напрямку до перетинки стовбуру, яка спускається глибше у стовбур, призводячи до подальшого поділення області півмісяцевих клапанів на дві протоки. Доки перетинка розширюється краніо-каудально, її зубці вкорочуються та стають однакової довжини. Півмісяцеві протоки тепер розташовуються сторона до сторони (аорта справа, легеневий стовбур – зліва) в більшому ступені, ніж дорсо-вентрально (тобто ближче до фронтального положення, аніж до передньо-заднього). Нижче аортопульмонального септаційного комплексу люмінальна поверхня випускного тракту залишається до певного часу нерозділеною. Підходячи до 30 та 31 стадій за Гамбургером-Гамільтоном, зубці стовбурових подушок стають дуже короткими або зовсім зникають (Los J.A., 1978).

Конусна септація. Формування аортального присінку, легеневої лійки та закриття міжшлуночкової перегородки

Якщо ж звернутися до конусної септації, що йде одразу ж за аортальною, можна виявити схожий момент. Річ стосується появи стовбурових валиків, які розвиваються вздовж правої дорзальної та відповідно, лівої вентральної стінок серцевого конуса (Takamura K. et al., 1990). Конусові валики ростуть назустріч один одному, щоб об'єднатися зі стовбуровою перегородкою. Після злиття двох конусових валиків перегородка розділяє конус на антеролатеральну (шлях відтоку від правого шлуночка) та ретромедіальну (шлях відтоку від лівого шлуночка) частини.

На стадіях 28 та 29 за Гамбургером-Гамільтоном сполучення між правим та лівим шлуночками перебудовується у горизонтальну трубку – первинний міжшлуночковий отвір, який веде від лівого шлуночка до основи правого (de la Cruz M.V. et al., 1983). У правому шлуночку дорсальна (аортальна) сторона конусу формує дах над дистальним краєм первинного міжшлуночкового отвору та отримує кров від лівого шлуночка. Завдяки сполученню конуса з дистальною частиною первинного міжшлуночкового отвору, його аортальна сторона набагато корот-

ша, ніж довга вентральна (легенева) сторона. На 30, 31 стадіях за Гамбургером-Гамільтоном первинне міжшлуночкове з'єднання занурено в верхню атріовентрикулярну подушку (Rychter Z., 1978).

До 32 стадії за Гамбургером-Гамільтоном первинне міжшлуночкове з'єднання має діагональний хід, який відкривається прямо в дорсальну сторону конотрункального переходу одразу ж під півмісяцевими клапанами аорти, які перебувають у стадії формування. Це так званий аортальний присінок, який розташовується між мітральним та трикуспідальним клапанами. Невелике сполучення між аортальним присінком та правим шлуночком майже закрито. Остаточне закриття цього отвору відбувається, коли вільний край переднього лімбу міжшлуночкової перегородки зливається з відростком верхньої атріовентрикулярної перегородки. З мірою того, як закривається міжшлуночкова перегородка, частково мускуляризовані конусні складки поєднуються, розділяючи правий і лівий випускники – легеневу лійку та аортальний присінок. Легенева лійка складається з довгої вентральної сторони конуса та несе кров прямо від правого шлуночка до легеневого півмісяцевого клапану.

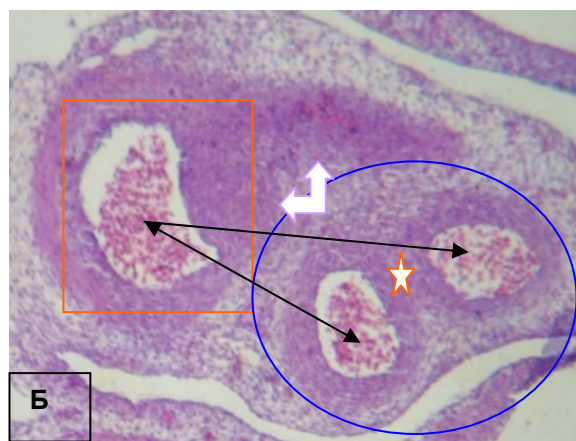
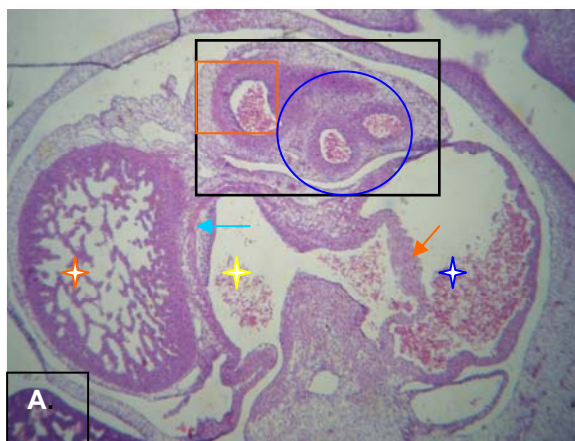


Рис. 1. А. Гістотопографічний зріз серця курячого ембріону на 5 (5,5) добі розвитку. Забарвлення гематоксиліном та еозином; $\times 40$.

Червоною зіркою позначено порожнину правого шлуночку; жовтою та синьою – порожнини правого та лівого передсердь, відповідно. Між правим передсердям та шлуночком видно сформований правий АВК, на який вказує синя стрілка. Червоною стрілкою позначено міжпередсердню перетинку. Ділянку конусностовбурового відділу на даному малюнку обмежується чорним прямокутником.

Б. Фрагмент (збільшена ділянка) конусностовбурового відділу; $\times 110$.

Чорними стрілками позначено порожнину випускного тракту, який, розташовуючись у вигляді дуги, був зрізаний у двох місцях. В верхній своїй частині (обведений у синє коло), він вже починає ділитися аортопульмональною перетинкою (червона зірка), поділяючи спільну порожнину на два канали. Нижня ж частина (обведена у червоний квадрат) залишається нерозділеною. Білою стрілкою вказана наявність скупчення темніше забарвлених клітин, попередників інтими та медії крупних судин.

Через цей невеликий гладкостінний присінок (легеневу лійку) зрілий правий шлуночок сполучається з легневим стовбуром відповідно. Він обмежений надшлуночковим гребенем та півмісяцевими клапанами. M.V. de la Cruz (1977) за допомогою мічення поверхні випускного тра-

кту визначила, що тканина випускного тракту частково вбудовується у легеневу лійку.

Закриття міжшлуночкової перегородки припиняє сполучення між аортальним присінком та правим шлуночком (Pexieder T. et al., 1984). Під час закриття вторинний міжшлуночковий отвір

дуже маленький та лише декілька клітин нервового гребеня досягають його шляхом міграції під ендокардом конусних подушок, особливо лівої. Пусковий механізм, який впливає на з'єднання, не відомий. Але відомо, що в місці закриття зосереджується достатньо клітин нервового гребеня, щоб впливати на з'єднання випускної перегородки з міжшлуночковою перегородкою (Sumida H. et al., 1989).

Завершення септації

На 8-й день випускний тракт вкорочується таким чином, що область півмісяцевих клапанів стає частково розташованою в основі шлуночку. Аортальний клапан стає між мітральним та трикуспідальним клапанами. Конусна перетинка вже майже вся мускуляризована, за виключенням вузької центральної зони компактної мезенхіми. Між півмісяцевими клапанами міокардіальна манжетка вростає всередину або ввертається в стовбурову перегородку, сприяючи розділенню клапанів (Thompson et al., 1984).

У дослідженнях L.Leatherbury (1991) та K.Waldo (1994) було опрацьоване припущення стосовно того, що саме клітинна смерть у м'язовій частині випускного тракту і є важливим механізмом його вкорочення на стадії завершення септації.

Розвиток випускного тракту вивчено у багатьох роботах. Вони виявили деякі молекулярні механізми, які включені в епітеліо-мезенхімну трансформацію в ендокардіальних гребенях (Markwald R. et al., 1996) та роль нервового гребеня в септації випускного тракту (Waldo K. et al., 1998). Суперечливими залишаються відомості стосовно механізмів вкорочення випускного тракту (Thompson R.P. et al., 1985; Ya J. et al., 1998).

Аналіз руху тканин випускного тракту у курячого зародка, досліджуваного каутеризацією, міченням чорнилами та радіоактивним міченням, вказав на зменшення довжини випускного тракту (Waldo K. et al., 1998). Вимірювання, проведені на людських серцях, показали, що випускний тракт вкорочується на чверть своєї довжини під час септації (Goor D.A. et al., 1972).

Зміна міокарду випускного тракту від трубочко- до серпоподібного відповідає абсолютному скороченню довжини так само, як і у серці людини та щура, що спостерігається як при гістологічному дослідженні (Goor D.A. et al., 1972; Ya J. et al., 1998), так і при використанні мічення (De la Cruz M.V. et al., 1977; Thompson R.P. et al., 1987). У серці людини довжина конорункусу скорочується на 75% (від 880 до 220 мкм., Goor), у щурів - на 60 %.

Один клітинний механізм, який впливає на довжину випускного тракту, був визначений, - це апоптоз (Pexieder T., 1975; Hurle J.M. et al., 1977; Hurle J.M. et al., 1979; Icardo J.M., 1990.). Мето-

диками ідентифікації апоптозу було виявлено більш ніж 30 місць у серці курячого зародка, включаючи міокард цибулини (Pexieder T., 1975; Hurle J.M. et al., 1977; Hurle J.M. et al., 1979). Більшість детальних досліджень про час та моделі апоптозу сфокусовані на ендокардіальній мезенхімі випускного тракту в більшому ступені, ніж на міокарді (Pexieder T., Krstic R., 1973; Pexieder T., 1975; Takeda K. et al., 1996).

Щільність апоптотичних клітин у даному експерименті залишалася низькою до 25 стадії, зростала між 25 та 29, досягала максимуму між 29 та 32 та знижувалася до низького рівня до 35 (H and H). Відповідно можна зробити висновок, що між 25 та 29 стадіями за НН відбувається максимальне скорочення випускного тракту (Poelmann R.E. et al., 1998).

Завершення септації випускного тракту, його вкорочення, представлено утворенням аортального присінку, легеневої лійки та закриттям міжшлуночкового отвору.

Відкритими та суперечливими залишається велика кількість питань. Наприклад, яка доля клітин нервового гребеня після завершення септації, питання стосовно джерел походження, мускуляризації конусних подушок та інші.

Однак, дослідниками було відмічено, що області, які мають популяції клітин нервового гребеня у своєму складі, все таки підлягають вторинній перебудові по відношенню до септації (Gorza L. et al., 1988).

Внаслідок розділення люмінальної поверхні випускного тракту, тканини, які оточують два нових люмена, мобілізуються для формування нових структур. Стінка аортального мішку перебудовується для формування основи аорти та легеневого стовбуру; півмісяцеві клапани формуються у стовбурі (при розділенні якого утворюється так званий люмен півмісяцевих клапанів – попередник клапанного апарату, оточений трьома випускними подушками) (Takamura K. et al., 1990); витончені складки конусу, зливаючись, перетворюються у м'язову стінку, яка в свою чергу розділяє підклапанний випускник шлуночків. Популяції клітин нервового гребеня знаходяться у всіх цих місцях. Дослідження C.S. Le Lievre та N.M. Le Douarin (1975) показали, що стінка аорти та легеневого стовбуру ні що інше, як гібрид клітин як нервового гребеня, так і багатьох інших. Тому привертає увагу той факт, що стінка аортального мішку походить ще й з «нейтральної мезенхіми», джерело походження якої невідомо. Вказана стінка формує основу висхідного відділу аорти та легеневого стовбуру.

Існує декілька точок зору стосовно морфологічних попередників крупних судин. Деякі автори вважають, що крупні артерії формуються з аортального мішку та артеріального стовбуру (Kramer T.C., 1942; Van Mierop L.H.S. et al., 1979; Van Mierop L.H.S. et al., 1984a), інші, - що аорта

та легеневий стовбур формуються дистально від краю міокардіальної манжетки та, що ненейральна мезенхіма у їхній основі – конденсована пухка мезенхіма, яка оточує аортальний мішок (Miyagava Tomita S. et al., 1991; Waldo K. et al., 1998). Так чи інакше, після розділення аортального мішку аортальний та легеневий канали дуже короткі, особливо легеневий стовбур, який практично одразу ж розділяється. Отже, перехід судин у зяброві артерії відмічається зміною стінки, що мала ненейральне походження, до стінки цілковито нейрального походження (виключаючи ендотелій).

Відомо, що під час септації, серце переміщується в грудну порожнину від глотки; у зв'язку з цим крупні судини подовжуються. На їхню думку, це й стимулює перехід ненейральної мезенхіми в нейральну. Однак не зовсім схоже, що це відбувається шляхом трансдиференціювання міокардіальної манжетки у гладкі м'язи (Kramer T.C., 1942; Arguello C. et al., 1978), так як у місці подовження визначаються клітини нервового гребеня. Перебудова стінок крупних судин продовжується весь час, доки з ненейральної мезенхіми залишається лише стінка півмісяцевих синусів (Waldo K. et al., 1994).

Другим відкритим питанням залишається мускуляризація конусних подушок, що відповідно також недостатньо деталізована. Існують розбіжності з приводу того, чи активно міокардіальні клітини вступають у випускні подушки, чи пасивно в результаті колоподібного розширення серця після злиття подушок. Цей процес міокардіалізації починається, коли клітини нервового гребеня мігрують в конусні подушки: деякі з них – в пухку мезенхіму міокарду, тоді як інші збираються під ендокардом. Клітини нервового гребеня, які прилягають до міокарду, не конденсуються та розсіяні (Filogamo G. et al., 1990). З часом міокардіально мезенхімний контакт, вклю-

чаючи поодинокі клітини нервового гребеня, рухається у напрямку до країв конусних подушок, які зливаються. Далі, ці два протилежних контакти зустрічаються та ці окремі клітини нервового гребеня або редукуються, зникають, або об'єднуються з іншими клітинами. Пізніше (у ході септації) клітини нервового гребеня мігрують під ендокард біля сполучення легеневої лійки (легеневий конус) з трабекульованою частиною правого шлуночку, що знову допускає участь клітин нервового гребеня у перебудові легеневої лійки (Bergwerff M. Et al., 1998).

Виходячи з цього, можна зробити висновок, що, існує ще чимало невирішених питань, які стосуються перебудови цієї важливої ділянки ембріонального серця. Можна констатувати міцний взаємозв'язок між присутністю клітин нервового гребеня та місцями перебудов під час та після септації. Тобто клітини нервового гребеня несуть у собі певний набір інструкцій в запрограмовані ділянки певної частини ембріонального серця. Далі клітини нервового гребеня зникають, після того, як якась подія здійснилася, або ж обирають інший, проліферативний шлях, беручи участь у перебудовах, які відбуваються ще довго після завершення септації випускного тракту. Найбільш ймовірно, що клітинна загибель супроводжує клітинну проліферацію під час перебудов як в тканинах з клітинами нервового гребеня, так і в інших. Ділянки клітинної загибелі в конусностовбурових складках та аортопульмональній перегородці корегують з ланками перебудов та заселенням складок міокардіальними клітинами (Pexieder T. et al, 1978; Okamoto N.N. et al., 1981). Тема, що стосується ролі клітинної загибелі та проліферації клітин нервового гребеня, у розвитку ембріонального серця ще довго викликатиме інтерес дослідників у галузі морфологічної та молекулярно-біологічної кардіо-ембріології.

Літературна джерела

Горелова Н. І. Гістогенетичні процеси в ранньому кардіогенезі людини / Н. І. Горелова, Ю.В. Сілікіна // Вісник проблем біології і медицини. - 2004. - № 4. - С. 78-84.

Кириякулов Г. С. Анатомия сложных врожденных пороков сердца / Г. С. Кириякулов, В. А. Васильев, Т. В. Бородий [и др.] // Донецк. - 2000. - С. 328.

Козлов В. А. Нормальный кардиогенез та вплив деяких тератогенних факторів на розвиток серця / В. А. Козлов, В. Ф. Шаторна, М. А. Машталір // Морфологія. - 2007. - Т. 1, № 1. - С. 7-13.

Козлов В. О. Формування клапанного апарату серця в ембріогенезі / В. О. Козлов, В. Ф. Шаторна // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2004. - Т. 3, № 3. - С. 21-24.

Козловська Г. О. Пренатальний розвиток клапанів аорти ат легенового стовбура / Г. О. Козловська // Морфологія. - 2007. - Т. 1, № 2. - С. 67-68.

Машталір М. А. Розвиток конусно-стовбурового відділу серця у зародка миші у нормі та під впливом етанолу / М. А. Машталір // Медичні перспективи. - 2005. - Т. 10, № 3. - С. 6-10.

Машталір М. А. Роль нервового гребеня у нормальному та аномальному кардіогенезі / М. А. Машталір, І. В. Твердохліб, В. О. Козлов // Морфологія. - 2008. - Т. 1, № 2. - С. 4-11.

Машталір М. А. Формування конусно-стовбурового відділу серця у мишачих та курячих зародків під впливом ретиноевої кислоти / М. А. Машталір // Медичні перспективи. - 2006. - Т. 9,

№ 1. - С. 8-12.

Морфогенетические особенности развития сердца в эмбриогенезе / Л. В. Абдул-Оглы, А. А. Инджикулян, А. К. Каграманян, Т. В. Стрижельчик // Мат. III Всеукраїнської наукової морфологічної конференції «Карповські читання» : під ред. проф. І. В. Твердохліба. – Дніпропетровськ : Пороги, 2006. - С. 86.

Мутафьян О. А. Врожденные пороки сердца у детей / О. А. Мутафьян // Санкт-Петербург. - 2002. - С. 210.

Особливості будови клапанного апарату серця / В. О. Козлов, В. Ф. Шаторна, О. С. Зозуля, Г. О. Козловська // Вісник морфології. - 2003. - Т. 9, № 2. - С. 163-165.

Рання трабекуляція желудочкового отдела ембрионального сердца / М. А. Машталир, Н. А. Мороз, О.Ю. Потоцкая // Мат. II Всеукраїнської наукової морфологічної конференції «Карповські читання» : під ред. проф. І. В. Твердохліба. – Дніпропетровськ : Пороги, 2005. - С. 43-44.

Соколов В. В. Возрастные особенности кровоснабжения клапанов сердца / В. В. Соколов // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2006. - № 2. - С. 59-60.

Формоутворення структурних компонентів серця в нормі та при моделюванні вад розвитку / В. О. Козлов, В. Ф. Шаторна, О. О. Савенкова [та ін.] // Вісник наукових досліджень. - 2006. - № 3. - С. 106-108.

Apoptosis and DNA fragmentation in the bulbus cordis of the developing rat heart / K. Takeda, Z. X. Yu, T. Nishikawa [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. - 1996. - Vol. 28. - P. 209-215.

Arguello C. Ultrastructure and experimental evidence of myocardial cell differentiation into connective tissue cells in embryonic chick heart / C. Arguello, M. De La Cruz, C. Sanchez // J. Mol. Cell. Cardiol. - 1978. - Vol. 10, № 4. - P. 307-315.

Asami I. Development of the atrial septal complex in the human heart: Contribution of the spina vestibuli / I. Asami, K. Koizumi // Futura. Armonk. NY. J. : Developmental Mechanisms of Heart Disease. - 1995. - P. 255-260.

Bartelings M. M. The Outflow Tract of the Heart. Embryologic and Morphologic Correlations / M. M. Bartelings // University of Leiden, Ph.D. thesis. - 1990. - P. 9-115.

Bartelings M. M. The outflow tract of the heart—Embryologic and morphologic correlations / M. M. Bartelings, A. C. Gittenberger-de Groot // Int. J. Cardiol. - 1989. - Vol. 22. - P. 289-300.

Cardiac neural crest Cells Provide New Insight into Septation of the Cardiac Outflow Tract: Aortic Sac to Ventricular Septal Closure / K. L. Waldo, D. Kumiski, M. L. Kirby [et al.] // Dev. Biol. - 1998. - Vol. 196. - P. 129-144.

Changing activation sequence in the embryonic chick heart. Implications for the development of the His-Purkinje system / E. T. Chuck, D. M. Freeman,

M. Watanabe [et al.] // Circ. Res. - 1997. - Vol. 81. - P. 470-476.

Commitment, differentiation, and diversification of avian cardiac progenitor Cells / N. Melnik, K. E. Yutzey, M. Gannon [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 1995. - Vol. 752. - P. 1-8.

Cytokeratins as a marker for epicardial formation in the quail embryo / M. P. F. M. Vrancken Peeters, M. M. T. Mentink, R. E. Poelmann [et al.] // Anat. Embryol. - 1995. - Vol. 191. - P. 503-508.

De la Cruz M. V. Development of the Chick Heart / M. V. De la Cruz, S. Munos-Armas, L. Munos-Castellanos // The Johns Hopkins University Press. - Baltimore, 1972.

Differentiation of cardiac conducting cells from the neural crest / G. Filogamo, G. Corvetti, L. Sisto Daneo [et al.] // J. Aut. Nerv. Sys. - 1990. - Vol. 30. - P. 55-57.

Effect of neural crest ablation on development of the heart and arch arteries in the chick / D. E. Bockman, M. E. Redmond, K. Waldo [et al.] // Am. J. Anat. - 1987. - Vol. 180. - P. 332-341.

Embryonic endothelial cells transdifferentiate into mesenchymal cells expressing smooth muscle actins in vivo and in vitro / M. C. DeRuiter, R. E. Poelmann, J. C. VanMunsteren [et al.] // Circ. Res. - 1997. - Vol. 80. - P. 444-451.

Epithelial-mesenchymal transformations in early avian heart development / R. Markwald, C. Eisenberg, L. Eisenberg [et al.] // Acta Anatomica. - 1996. - Vol. 156. - P. 173-186.

Experimental study of the development of the truncus and the conus in the chick embryo / M. V. De la Cruz, C. Sanchez-Gomez, M. Arteaga [et al.] // J. Anat. - 1977. - Vol. 123. - P. 661-686.

Fisher S. A. Expression of exogenous protein and analysis of morphogenesis in the developing chicken heart using an adenovirus vector / S. A. Fisher, M. Watanabe // Cardiovasc. Res. - 1996. - Vol. 31. - P. 86-95.

Gittenberger-de Groot A. C. Cardiac morphogenesis / A. C. Gittenberger-de Groot, M. M. Bartelings, R. E. Poelmann. - N.Y. : Futura, 1995. - P. 157-168.

Goor D. A. The conotruncus. Its normal inversion and conus absorption / D. A. Goor, R. Dische, C. W. Lillehei // Circulation. - 1972. - Vol. 46. - P. 375-389.

Gorza L. Heart conduction system: A neural crest derivative / L. Gorza, S. Schiaffino, M. Vitadello // Brain Res. - 1988. - Vol. 457. - P. 360-366.

Hamburger V. A series of normal stages in the development of the chick embryo / V. Hamburger, J. L. Hamilton // J. Morphol. - 1951. - Vol. 88. - P. 49-92.

Hurle J. M. Cell death during the development of the truncus and conus of the chick embryo heart / J. M. Hurle, J. L. Ojeda // J. Anat. - 1979. - Vol. 129. - P. 427-439.

Hurle J. M. Cytological and cytochemical stud-

ies of the necrotic area of the bulbus of the chick embryo heart: phagocytosis by developing myocardial cells / J. M. Hurle, M. Lafarga, J. L. Ojeda // *J. Embryol. Exp. Morph.* - 1977. - Vol. 41. - P. 161-170.

Icardo J. M. Development of the outflow tract: a study in hearts with situs solitus and situs inversus / J. M. Icardo // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 1990. - P. 26-39.

In normal development pulmonary veins are connected to the sinus venosus segment in the left atrium / M. C. DeRuiter, A. C. Gittenberger-de Groot, A. C. G. Wenink [et al.] // *Anat. Rec.* - 1995. - Vol. 243. - P. 84-92.

Jaffee O. C. The development of the arterial outflow tract in the chick embryo heart / O. C. Jaffee // *Anat. Rec.* - 1967. - Vol. 158. - P. 35-42.

Kirby M. L. Cellular and molecular contributions of the cardiac neural crest to cardiovascular development / M. L. Kirby // *Trends Cardiovasc. Med.* - 1993. - Vol. 3. - P. 18-23.

Kirby M. L. Characterization of conotruncal malformations following ablation of "cardiac" neural crest / M. L. Kirby, K. L. Turnage, B. M. Hays // *Anat. Rec.* - 1985. - Vol. 213. - P. 87-93.

Kirby M. L. Neural crest cells contribute to aorticopulmonary septation / M. L. Kirby, T. F. Gale, D. E. Stewart // *Science*. - 1983. - Vol. 220. - P. 1059-1061.

Kirby M. L. Role of the neural crest in congenital heart disease / M. L. Kirby, K. L. Waldo // *Circulation*. - 1990. - Vol. 82. - P. 332-340.

Kramer T. C. The partitioning of the truncus and conus and the formation of the membranous portion of the interventricular septum in the human heart / T. C. Kramer // *Am. J. Anat.* - 1942. - Vol. 71. - P. 343-370.

Krstic R. Ultrastructure of cell death in bulbar cushions of chick embryo heart / R. Krstic, T. Pexieder // *Z. Anat. Entwickl.* - 1973. - Vol. 140. - P. 337-350.

Laane H. M. The septation of the arterial pole of the heart in the chick embryo / H. M. Laane // *Introduction. Acta Morphol. Neerl.* - 1978a. - Vol. 16. - P. 17-27.

Laane H. M. The septation of the arterial pole of the heart in the chick embryo. II. Development of the truncus arteriosus of the heart of chick embryos from 4 to 5 days of incubation / H. M. Laane // *Acta Morphol. Neerl.* - 1978b. - Vol. 16. - P. 29-53.

Le Lie`vre C. S. Mesenchymal derivatives of the neural crest. Analysis of chimaeric quail and chick embryos / C. S. Le Lie`vre, N. M. Le Douarin // *J. Embryol. Exp. Morphol.* - 1975. - Vol. 34. - P. 125-154.

Linask K. K. Early heart development: dynamics of endocardial cell sorting suggests a common origin with cardiomyocytes / K. K. Linask, J. W. Lush // *Dev Dyn.* - 1993. - Vol. 196, № 1. - P. 62.

Los J. A. Cardiac septation and development of

the aorta, pulmonary trunk, and pulmonary veins: previous work in the light of recent observations / J. A. Los // *Birth defects orig. artic.* - 1978. - Vol. 14, № 7. - P. 109-138.

Moorman A. F. M. A molecular approach towards the understanding of early heart development: an emerging synthesis / A. F. M. Moorman, W. H. Lamers // *Symp. Soc. Exp. Biol.* - 1992. - Vol. 46. - P. 285-300.

Morphogenesis of human cardiac outflow / R. P. Thompson, H. Sumida, V. Abercrombie [et al.] // *Anat. Rec.* - 1985. - Vol. 213. - P. 578-586.

Neural crest cell contribution to the developing circulatory system. Implications for vascular morphology / M. Bergwerff, M. E. Verberne, M. C. DeRuiter [et al.] // *Circ. Res.* - 1998. - Vol. 82. - P. 221-231.

Noden D. M. Cell origins and tissue boundaries during outflow tract development / D. M. Noden, R. E. Poelmann, A. C. Gittenberger-de Groot // *TCM* 5. - 1995. - P. 69-75.

Normal development of the outflow tract in the rat / J. Ya, M. J. B. Van den Hoff, P. A. J. De Boer [et al.] // *Circ. Res.* - 1998. - Vol. 82. - P. 464-472.

Pexieder T. Cell death in the morphogenesis and teratogenesis of the Heart / T. Pexieder // *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* - 1975. - Vol. 51. - P. 100.

Pexieder T. Development of the outflow tract of the embryonic heart / T. Pexieder // *Birth defects orig. artic.* - 1978. - Vol. 14, № 7. - P. 29-68.

Pexieder T. EUROCAT subproject on epidemiology of congenital heart disease: first analysis of the completed study / T. Pexieder, D. Bloch // *Armonk, NY : Futura Publishing Co*, 1995. - Vol. 27. - P. 655-668.

Pexieder T. Organogenesis of the human embryonic and early fetal heart as studied by microdissection and SEM / T. Pexieder, P. Janacek // *Congenital Heart Diseases. Causes and Effects.* - 1984. - P. 401-421.

Poelmann R. E. Neural crest cells in outflow tract septation of the embryonic chicken hearts: Differentiation and Apoptosis / R. E. Poelmann, T. Mikawa, A. C. Gittenberger-de Groot // *Dev. Dyn.* - 1998. - Vol. 212. - P. 373-384.

Relation of early hemodynamic changes to final cardiac phenotype and survival after neural crest ablation in chick embryos / H. Tomita, D. M. Connuck, L. Leatherbury [et al.] // *Circulation*. - 1991. - Vol. 84. - P. 1289-1295.

Role of cell death in conal ridges of developing human heart / N. N. Okamoto, A. Y. Satow, N. Hidaka [et al.] // *Raven Press, New York*. - 1981. - Vol. 5. - P. 127-137.

Rychter Z. Analysis of relations between aortic arches and aortico-pulmonary septation / Z. Rychter // *Morphogenesis and Malformation of the Cardiovascular System.* - New York, 1978. - P. 443-448.

Shaner R. F. Comparative development of the

bulbus and ventricles of the vertebrate heart with special reference to Spitzer's theory of heart malformations / R. F. Shaner // *Anat. Rec.* - 1962. - Vol. 142. - P. 519–529.

Spatial distribution of "tissue-specific" antigens in the developing human heart and skeletal muscle. III. An immunohistochemical analysis of the distribution of the neural tissue antigen G1N2 in the embryonic heart; implications for the development of the atrioventricular conduction system / A. Wessels, J. L. Vermeulen, F. J. Verbeek [et al.] // *Anat. Rec.* - 1992. - Vol. 232. - P. 97–111.

Sumida H. Distribution of the neural crest cells in the heart of birds: A three-dimensional analysis / H. Sumida, N. Akimoto, H. Nakamura // *Anat. Embryol.* - 1989. - Vol. 180. - P. 29–35.

Temporospatial study of the migration and distribution of cardiac neural crest in quail-chick chimeras / S. Miyagawa-Tomita, K. Waldo, H. Tomita [et al.] // *Am. J. Anat.* - 1991. - Vol. 192. - P. 79–88.

Terminal diversification of the myocyte lineage generates Purkinje fibers of the cardiac conduction system / R. G. Gourdie, T. Mima, R. P. Thompson [et al.] // *Development.* - 1995. - Vol. 121. - P. 1423–1431.

The contribution of the inferior endocardial cushion of the atrioventricular canal to cardiac septation and to the development of the atrioventricular valves: Study in the chick embryo / M. De La Cruz, M. Gimenez-Ribotta, O. Saravalli [et al.] // *Am. J. Anat.* - 1983. - Vol. 166. - P. 63–72.

The development of the coronary vessels and their differentiation into arteries and veins in the embryonic quail heart / M. P. F. M. Vrancken Peeters, A. C. Gittenberger-de Groot, M. M. T. Mentink [et al.] // *Dev. Dyn.* - 1997. - Vol. 208. - P. 338–348.

The regeneration of the cephalic neural crest, a problem revisited: The regenerating cells originate from the contralateral or from the anterior and posterior neural fold / G. Couly, A. Grapin-Botton, P. Coltey [et al.] // *Development.* - 1996. - Vol. 122. - P. 3393–3407.

Thompson R. P. A computer graphic study of cardiac truncal septation / R. P. Thompson, Y. M. M. Wong, T. P. Fitzharris // *Anat. Rec.* - 1983. - Vol. 206. - P. 207–214.

Thompson R. P. Division of cardiac outflow / R. P. Thompson, T. P. Fitzharris - N.Y. : Elsevier Science, 1985. - P. 169–180.

Thompson R. P. Morphogenesis of the truncus arteriosus of the chick embryo heart: movements of autoradiographic tattoos during septation / R. P.

Thompson, V. Abercrombie, M. Wong // *Anat. Rec.* - 1987. - Vol. 218. - P. 434–440.

Thompson R. P. Patterns of tensile stress in the developing cardiac truncus / R. P. Thompson, Y. M. M. Wong, T. P. Fitzharris // *Congenital Heart Diseases. Causes and Effects.* - 1984. - P. 387–400.

Tonge M. Observations on the development of the semilunar valves of the aorta and pulmonary artery of the heart of the chick / M. Tonge // *Philos. Trans. R. Soc. London.* - 1869. - P. 387–412.

Van Mierop L. H. S. Comparative anatomy and embryology of the ventricles and arterial pole of the vertebrate heart / L. H. S. Van Mierop, L. M. Kutsche. - Mount Kisco. : Futura, 1984b. - P. 459–479.

Van Mierop L. H. S. Interruption of the aortic arch and coarctation of the aorta: Pathogenetic relations / L. H. S. Van Mierop, L. M. Kutsche // *Am. J. Cardiol.* - 1984a. - Vol. 54. - P. 829–834.

Van Mierop L. H. S. Morphological development of the heart / Van Mierop L. H. S. - Baltimore. : Waverly Press, 1979. - P. 1–28.

Van Mierop L. H. S. Section III. Embryology / L. H. S. Van Mierop, F. F. Netter. - N.Y. : Ciba, 1969. - P. 112–126.

Vassall-Adams P. R. The development of the atrioventricular bundle and its branches in the avian heart / P. R. Vassall-Adams // *J. Anat.* - 1982. - Vol. 134. - P. 169–183.

Waldo K. L. Association of the cardiac neural crest with development of the coronary arteries in the chick embryo / K. L. Waldo, D. H. Kumiski, M. L. Kirby // *Anat. Rec.* - 1994. - Vol. 239. - P. 315–331.

Waldo K. L. Cardiac neural crest is essential for the persistence rather than the formation of an arch artery / K. L. Waldo, D. Kumiski, M. L. Kirby // *Dev. Dyn.* - 1996. - Vol. 205. - P. 281–292.

Watanabe M. Cardiac expression of polysialylated NCAM in the chicken embryo: Correlation with the ventricular conduction system / M. Watanabe, M. Timm, H. Fallah-Najmabadi // *Dev. Dyn.* - 1992. - Vol. 194. - P. 128–141.

Webb S. Cardiac morphology at the late fetal stages in the mouse with trisomy 16: Consequences for different formation of the atrioventricular junction when compared to humans with trisomy 21 / S. Webb, N. A. Brown, R. H. Anderson // *Cardiovasc. Res.* - 1997. - Vol. 34. - P. 515–524.

Wenink A. C. G. Embryology of the heart / A. C. G. Wenink // *Pediatr. Cardiol.* - 1987. - P. 83–107.

Шаповал Е.И. Нормальное и anomальное развитие выпускного тракта эмбрионального сердца: участие клеток нервного гребня.

Резюме. В работе проанализированы основные этапы развития переходной структуры, формирующейся в процессе кардиогенеза, - выпускного тракта (ВТ). Эта структура – предшественник аорты и ле-

гочного ствола – влияет на многие события в развитии эмбрионального сердца: закрытие вторичного межжелудочкового отверстия, формирование клапанного аппарата, аортального преддверия и легочной воронки. Нарушения этих процессов ведут к формированию врожденных пороков сердца. Основными этапами нормального развития ВТ являются перестройка аортопульмонального септационного комплекса, ротация, формирование конусностоволового перехода, аортального преддверия, легочной воронки и закрытие межжелудочкового отверстия. Если закрытие межжелудочковой перегородки происходит на более поздних стадиях развития, то это приводит к неправильному положению аорты и соединению крупных сосудов с желудочками. Дискутабельными продолжают оставаться вопросы, касающиеся терминологии, пространственного представления и гипотетических моделей ВТ, источников происхождения. Будущие исследования будут связаны с участием клеток нервного гребня в перестройке и трансформации ВТ, а именно влиянием на процессы клеточной гибели и пролиферации.

Ключевые слова: выпускной тракт, врожденные пороки развития сердца, нервный гребень.